

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-234324

(43) 公開日 平成4年(1992)8月24日

(31) Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F 1	技術要素箇所
A 6 1 K 33/06	A C L	8347-4C		
9/68		7329-4C		
# C 0 7 H 13/06				

審査請求 未請求 請求項の数7 (全 5 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平3-199055</p> <p>(22) 出願日 平成3年(1991)7月11日</p> <p>(31) 優先権主張番号 P 4 0 2 2 9 4 4 . 0</p> <p>(32) 優先日 1990年7月19日</p> <p>(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)</p>	<p>(71) 出願人 591092596 メルク パテント ゲゼルシャフト ミツト ベシユレンクテル ハフトング MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルムシュタット フランクフルター シュトラッセ 250</p> <p>(74) 代理人 弁理士 岩井 忠</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
--	--

(54) 【発明の名称】 咀嚼可能なスクラルフェート錠剤

(57) 【要約】

【目的】 許容し得る大きさで、味が良く、さらに味または有効成分の溶解性を不利に変えることなくダイエツトのためにまたは他の健康を損ねる理由で糖または甘味料の含有量を最少限度にすることができるスクラルフェート含有錠剤を提供すること。

【構成】 咀嚼可能な錠剤または糖衣錠の形態の医薬組成物であって、薬効成分のスクラルフェートのほか少なくとも1種の基準に溶解可能かつ生理学的に許容しうるゲル形成剤および糖および/または置換用品を本質的に含んでいることを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも1種の生体学的に許容しうるゲル形成剤を含んでいることを特徴とする咀嚼可能なスクラルフェート含有錠剤または糖衣錠の形態の医薬組成物。

【請求項2】 少なくとも1種の糖および/または糖代用品をさらに含んでいることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 スクラルフェートとゲル形成剤との比率が重量基準で10:1~100:1であることを特徴とする請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項4】 ゲル形成剤がキサンタンガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはナトリウムカルボキシメチルセルロースであることを特徴とする請求項1~3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項5】 スクラルフェートと糖または糖代用品との比率が重量基準で2:1~10:1であることを特徴とする請求項2~4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項6】 糖代用品がソルビトールまたはマンニトールであることを特徴とする請求項1~6のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項7】 スクラルフェートを少なくとも1種のゲル形成剤と、および少なくとも1種の糖または糖代用品および/または脂肪および/または脂肪酸と混合し、そして圧縮して40~120ニュートンの平均引張り強さを有する錠剤とすることを特徴とする請求項1~6のいずれかに記載の医薬組成物の製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、薬効成分としてスクラルフェート(sucralose)を含んでいる咀嚼可能な錠剤または糖衣錠の形態の医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 スクラルフェート【「ウルコガント(Ulcogant)」：登録商標】は塩基性シロ酸糖工スチラルミニウム化合物である。それはD-E-A-1、568、846に開示され、また十二指腸潰瘍、胃潰瘍および逆流性食道炎を治療するためおよびその再発を予防するために人間の医療に使用されている。さらに、獣医学における単位および/または下痢の治療に対するスクラルフェートの有効な作用がD-E-A-3、322、078に記載されている。

【0003】 スクラルフェートの作用は、主としてペプシンの結合および阻害効果によって説明される。スクラルフェートは非常に耐性があり、消化管中の酸性媒体中、特に4以下のpH値においてその作用を発揮する。その場合、スクラルフェートは胃および十二指腸の粘膜を保護層で覆う、目された粘膜部位に対する好ましい結合力によってそれをなお一層保護し、その結果潰瘍の治癒率が高まり、粘膜およびその機能が再生される。

【0004】 従来、スクラルフェート含有錠剤は、D-E-A-3、430、805に開示されているように水に懸濁することができる粉砕または顆粒等の固体制剤あるいは安定な沈降しない懸濁液等の液状剤の形態で主として使用されてきた。US4、694、534もスクラルフェート含有錠剤を開示している。しかしながら、一固形剤が有効成分で約1gと比較的高いゆえに、大きすぎるがそうしなければ摂取することができない錠剤が必要であるので、确实に飲み込む錠剤または細粒錠は実際に使用することができない。錠剤が小さく、それに伴って少ない量のスクラルフェートを含む場合、1日に必要な用量を達成するために錠剤の数をこなさねばならない。しかしながら、このことは極めて不便であると考えられる。さらに、水または飲料がたえず必要となる。しかしながら、摂取するのに最も簡単な形態はゆっくり飲むことができる、または口の中で溶解される錠剤である。それらは、原粒または粉末と比較して錠状媒体を不要にすることができるという利点があり、また硬質懸濁液と比較して空間が小さくかつ重量が軽くなり、したがってかなり良好に移送することができるという利点がある。

【0005】 しかしながら、これまで咀嚼可能な錠剤または糖衣錠は市場に受け入れられなかった。おそらくこの理由は、スクラルフェートの溶解性を増大させるため比較的大量の水溶性助剤、特に糖または糖代用品および香味料をこの種の錠剤または糖衣錠に加えたとしてもこの様な錠剤が不快に味気無く、いらいらさせかつざらつく味であるということらしい。さらに、水溶性助剤の含有量を高くする必要があるということは、従来技術の咀嚼可能なスクラルフェート含有錠剤が、特に子供に対して許容し得ない大きさ(2g以上)をしばしば有することを意味する。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、許容し得る大きさで、味が良く、さらに味または有効成分の溶解性を不利に変えることなくダイエットのためにまたは他の健康を損ねる理由で糖または甘味料の含有量を最少限度にすることができるスクラルフェート含有錠剤を開発することにある。

【0007】 難溶性ゲル形成剤をスクラルフェートの約1~10%の量で有効成分/助剤混合物に加えると、良好で有効な咀嚼可能なスクラルフェート含有錠剤または糖衣錠を得ることができることをここに見出した。

【0008】 さらに、生体学的に許容しうるゲル形成剤を使用することは、糖または糖代用品の量を75%まで減少させることができることを意味する。本発明の錠剤または糖衣錠は咀嚼し易く、この咀嚼可能な錠剤に浸透する唾液が自然に増粘し、このためクリームのようなコンシステンシーを有する容易に飲み込むべき型に味の好い懸濁液が生じる。錠剤を形成する際に、本発

明の医薬組成物は高い融性しか示さない。スクラルフェート含有懸濁液にゲル形成剤、特にキサンタンガムを使用することがDE-A3, 430, 809に記載されている。しかしながら、それらは単に適当な懸濁液の安定剤としてそこに使用されているにすぎない。あるいはまた、前記ゲル形成剤は液体、懸濁液またはペーストの粘度を上げるために使用されることが知られている。

【0009】

【課題を解決するための手段】かくして、本発明は、少なくとも1種の生体学的に容認しうるゲル形成剤を含むことを特徴とする咀嚼可能なスクラルフェート含有錠剤または糖衣錠の形態の医薬組成物に関する。

【0010】特に、本発明は、少なくとも1種の糖および/または糖代替品をさらに含んでいることを特徴とする対応する医薬組成物に関する。

【0011】さらに、本発明は、スクラルフェートを少なくとも1種のゲル形成剤と、および少なくとも1種の糖または糖代替品および/または油剤および/または賦形剤とを混合し、そして圧縮して40〜120ニュートンの平均引張り強さを有する錠剤とすることを特徴とする医薬組成物を製造する方法に関する。

【0012】本発明の医薬組成物において特に適切なゲル形成剤は、それらが通常十分速に溶解し、また生体学的に十分安定であるので高分子量多糖またはセルロース誘導体である。

【0013】そのように適切なゲル形成剤の例はキサンタンガム；ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース等のメチルセルロース；ヒドロキシエチルセルロース；ヒドロキシプロピルセルロース；アルギン酸；トラガカン；およびその他可溶性薬物である。これらの物質は全て市販されており、通常の医薬品の純度要件および品質規制を満たしている。本発明の医薬組成物の成分として特に好ましいゲル形成剤はキサンタンガム、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびメチルセルロース類、特にヒドロキシプロピルメチルセルロースである。種々のゲル形成剤を使用することも可能である。この場合、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとキサンタンガムとのまたはナトリウムカルボキシメチルセルロースとキサンタンガムとの混合物が特に適している。

【0014】本発明によれば、有効成分のスクラルフェートに対するゲル形成剤の量は0.5〜20重量%で変えることができ、2〜10重量%で使用するのが好ましい。例えば、1000mg/1錠の有効成分の平均用量に対し、好ましくは20〜100mgのゲル形成剤を必要とする。

【0015】本発明の咀嚼可能なスクラルフェート錠剤を製造するために使用されるスクラルフェートは通常の市販有効成分であり、好ましくは50ミクロン以下の粒径を有する微粉状でそこに使用される。1錠当たり750

〜1250mg、好ましくは1000mgのスクラルフェートが使用される。

【0016】本発明の咀嚼可能な錠剤はさらに水溶性糖および/または糖代替品を含んでいるのが好ましい。グルコース、マルトース、スクロース、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、マンニトールおよびその他の天然および人工甘味料がその様なものとして置換している。好ましい物質はソルビトールおよびマンニトールである。種々の糖または糖代替品の混合物も適している。

【0017】公知の錠剤におけるスクラルフェート/糖比はかりにも口に合う錠剤を得るために約1:1であらねばならないが、本発明の錠剤においては、味または唾液に対する溶解傾向を決定的に損なうことなく糖または糖代替品含有量を明らかに低減することができる。しかしながら、低い糖含有量がダイエットのためまたは歯害を予防するために極めて望ましい。

【0018】本発明の咀嚼可能な錠剤における好ましいスクラルフェート/糖比は2:1から10:1までであり、これは1錠当たり約160〜850mgの糖に相当する。もちろん、それより多い量を用いることも可能である。

【0019】適切なならば、さらに天然または合成香味料、香料および防腐剤に、例えばステアリン酸マグネシウムまたはトリスチアリン酸グリセリン等の賦形剤を添加することができる。錠剤重量におけるこれらの物質の割合は好ましくは2〜8重量%で変化する。

【0020】本発明の咀嚼可能なスクラルフェート錠剤に他の有効成分、例えば鎮痛薬、鎮痙薬、鎮痙鎮痛薬、H₂受容体拮抗薬、非ステロイド性抗炎症薬および一般に酸分泌を阻害する薬剤のようなスクラルフェートと併用できることが知られている薬剤を添加することも可能である。これらの薬剤にはE107, 209に記載されたアミノ酸も含まれている。これらのアミノ酸は粘膜を保護するスクラルフェートの作用を向上させる。

【0021】本発明の咀嚼可能なスクラルフェート錠剤を医薬品に使用する範囲は最初に述べた公知の形態のスクラルフェートと全く類似している。

【0022】本発明の医薬組成物は、例えば次の通りに製造することができる。第一の工程において、好ましくは糖または糖代替品あるいは他の水溶性賦形剤と共にスクラルフェート粒子からそれらのあるものは工業規模で提供されている公知の通常の方法によって顆粒を製造する。

【0023】一例として、例えば糖または糖混合物を水に溶解し、この糖溶液を市販の造粒機中50〜80℃でスクラルフェート粒子（約20〜50ミクロン）に噴霧する。このようにして造粒された有効成分は、好ましくは篩分け（約40〜60メッシュ/cm²）し、そして適切なならば香料および/または増粘剤または賦形剤等の

他の成分と共にゲル形成剤またはゲル形成剤混合物と強く混合する。圧力の用量ができた混合物を引き続き市販の錠剤成形機で錠剤に成形する。このための圧力は、得られる咀嚼可能な錠剤が40~120ニュートン、好ましくは60~100ニュートンの平均引張り強さを有するように選択される。このようにして製造された錠剤の機械特性はゲル形成剤を使用しない従来の錠剤によって製造された錠剤と比較して驚くべきほどに有利である。通常は、より低い圧力を用いることもできる。

【0024】咀嚼可能な錠剤を製造するためには、製造した錠剤に選定の方法によってかつ適量の歯質および薬剤を用いてコーティングを設ける。その様な適切なコーティングの可能な組成を実施例3に示す。

【0025】例えば磷酸カルシウムのような高用量を必要とする他の不溶性薬効成分と共に咀嚼可能な錠剤用のゲル形成剤を使用することも、一般に上述の有利な特性、特に味および咀嚼に対する溶解挙動を達成するために非常に適している。

【0026】

【実施例】 【実施例1】 3.605gのスクロースを61.0の水に溶解し、そして真空撹拌機中70℃で10k

a)	スクラルフェート	1000.0	1000.0	
	フルクトース	360.5	650.0	
	キサンタンガム	24.0	24.0	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	15.0	
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	
	トリスチアリン酸グリセリン	15.0	15.0	
	レモンフレーバー	1.5	2.0	
b)	スクラルフェート	1000.0	1000.0	1000.0
	マンニトール	360.0	100.0	650.0
	キサンタンガム	100.0	25.0	4.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	10.0	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	25.0
	トリスチアリン酸グリセリン	15.0	15.0	15.0
	アスファルテム	6.0	8.0	4.0
	オレンジフレーバー	1.5	1.5	2.0
c)	スクラルフェート	1000.0	1000.0	1000.0
	マンニトール	360.5	100.0	650.0
	キサンタンガム	24.0	24.0	24.0
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	10.0	10.0	25.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	25.0
	トリスチアリン酸グリセリン	15.0	15.0	25.0
	カラメルフレーバー	1.5	1.5	5.0
	サッカリンナトリウム	2.0	2.0	1.0
d)	スクラルフェート	1000.0	1000.0	
	ソルビトール	260.5	325.0	
	スクロース	100.0	325.0	
	キサンタンガム	24.0	24.0	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	15.0	
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	

gのスクラルフェートに噴霧し、そして吐出し温度が50℃になるまで乾燥した。このようにして乾燥されたスクラルフェートを約45メッシュ/cm²のスクリーンで篩分けし、そして0.240kgのキサンタンガム、0.150kgのステアリン酸マグネシウム、0.150kgのトリスチアリン酸グリセリンおよび1.5gのペパーミントフレーバーと強く混合した。次に、圧力の用量ができた混合物を回転式プレス成形機を用いて咀嚼可能な錠剤が約100ニュートンの平均引張り強さを有するような圧力で錠剤に成形した。以下の組成の錠剤を製造した。

【0027】

スクラルフェート	1000.0mg
スクロース	360.5mg
キサンタンガム	24.0mg
ステアリン酸マグネシウム	15.0mg
トリスチアリン酸グリセリン	15.0mg
ペパーミントフレーバー	1.5mg

【実施例2】以下の組成の咀嚼可能な錠剤を実施例1に準じて製造した(単位:mg)。

【0028】

(5)

特開平4-234324

7		8
	トリスチアリン酸グリセリン	15.9 15.0
	ペパーミントフレーバー	1.5 2.0
e)	スクラルフエート	1600.0 1600.0 1600.0
	マンニトール	600.0 — 300.0
	ソルビトール	— 600.0 300.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0 10.0 15.0
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	15.0 — —
	アルギン酸ナトリウム	— 25.0 —
	トラガカント	— — 50.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0 15.0 15.0
	トリスチアリン酸グリセリン	15.0 15.0 15.0
	カラメルフレーバー	1.5 1.5 1.5

〔実施例3〕以下の組成の錠剤用コーティングを調整した(単位:mg)。 [0029]

サブコーティング

ゼラチン	2.0	2.0
アラビアゴム	4.5	4.5
スクロース	60.0	—
ソルビトール	—	24.0
マンニトール	—	45.0
タルク	37.0	37.0
白陶土	45.0	45.0
二酸化チタン	22.5	22.5

メインコーティング

スクロース	490.0	—
ソルビトール	—	385.0
マンニトール	—	165.0
タルク	50.0	50.0
二酸化チタン	30.0	30.0
カルナウバ脂	2.0	—
蜜蝋	—	2.0

フロントページの続き

(72)発明者 ハンス ベーダー ヴェツケンマン
ドイツ連邦共和国 デー6100 ダルムシュタット フランクフルター シュトラッセ 250

(72)発明者 ハンス・ギンター シュヴァンブ
ドイツ連邦共和国 デー6100 ダルムシュタット フランクフルター シュトラッセ 250